

Pleiotropa statineffekter – var är ni?

Strax efter det att statinerna kommit i bruk som förebyggande läkemedel mot aterosklerosjukdom stod det klart att dessa substanser utövade effekter på kärlsystemet, som inte var relaterade till kolesterolsänkningen. Effekterna var flera och gynnsamma och omfattade förbättrad endotelfunktion samt antitrombotisk och antiinflammatorisk effekt. De experimentellt registrerbara effekterna på djur och människor var omedelbara och har sammanfattningsvis gått under benämningen pleiotropa effekter.

För den kliniskt verksamma forskaren framstod det som naturligt att testa om de pleiotropa effekterna kunde ha klinisk effekt på sjukdom. Eftersom effekterna var omedelbara, i motsats till den antiaterosklerotiska effekten förmedlad via LDL-sänkning, föll det sig naturligt att studera patienter med akut, kritiskt ischemiskt tillstånd. Följaktligen genomfördes ett antal placebokontrollerade studier på patienter med akuta koronara syndrom (AKS), där en instabil ischemi förmodades kunna motverkas genom statinernas välgörande effekt på endotelfunktionen.

Vi har nu fått svaret i en metaanalys av studier på tidig korttidseffekt av statinbehandling vid AKS, omfattande över 13 000 patienter i tolv studier [1]. Behandling under en till fyra månader efter AKS hade ingen effekt på död, hjärtin-

farkt eller stroke. Författarna drar slutsatsen att statinbehandling, som påbörjas inom 14 dagar efter debut av AKS, inte påverkar förekomsten av död, hjärtinfarkt eller stroke under de första fyra månadernas behandling.

Vad som däremot framkom i denna metaanalys var en statistiskt säker effekt av statinbehandling på instabil angina. Det är bestickande att metaanalysen kommer fram till samma resultat som vi fick i MIRACL-studien, dvs den drivande komponenten i den signifikanta effekten av högdos atorvastatin vid AKS var inläggning på grund av nyttillkommen bröstsmärta som inte uppfyllde kriterierna för akut hjärtinfarkt [2]. Denna metaanalys kan därmed sägas bekräfta våra slutsatser i MIRACL.

Tyvärr måste sålunda konstateras att de pleiotropa effekterna av statinbehandling – evaluerade i form av effekter på AKS, där LDL-effekten ännu inte antas ha inverkat – är en besvikelse. I själva verket kunde vi ana att så skulle bli fallet redan efter resultaten av PROVE-IT-studien [3.] Forskarna vid Harvard trodde så starkt på den kliniska betydelsen av pravastatins pleiotropa effekter att man gjorde en stort upplagd jämförelse mellan normal dos av pravastatin, som har måttliga effekter på LDL-kolesterol, och högdos av den då mest effektiva statinen,

atorvastatin, hos patienter med AKS. Resultaten visade mycket klart att behandlingen som resulterade i den bästa LDL-sänkningen var överlägsen den mindre effektiva LDL-sänkningen. Något nämnvärt rum för kliniskt betydelsefulla pleiotropa effekter framkom alltså inte.

Sammanfattningsvis kan sägas att föreliggande metaanalys bekräftar fynden i MIRACL och PROVE-IT att de pleiotropa statineffekterna vid AKS tyvärr har en begränsad nytta. Dock är självklart inte heller effekter på instabil angina att förakta. Undertecknad instämmer med författarna till metaanalysen att många, främst praktiska, skäl talar för att statinbehandling ska sättas in på sjukhus till patienter som inkommer med AKS.

Anders G Olsson

professor, internmedicin – IMV,
Universitetssjukhuset, Linköping

1. Briel M, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:2046-56.
2. Schwartz G, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8.
3. Cannon CP, et al; the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350(15):1495-504.

Myt att mellanmål ger bättre viktning

Ät mindre och oftare! Det har varit ett allmänt råd till dem som behöver gå ner i vikt. Men det blir ingen skillnad i viktning om man rekommenderar fetmapatienter att äta flera mellanmål eller att utesluta mellanmål.

Länge har man ansett att det är en fördel att fördela kaloriintaget över dagen genom att äta lite men ofta. Därför har man rekommenderat tre måltider och två till tre mellanmål för att på så sätt kunna hålla nere kaloriintaget och därmed underlätta viktning. En studie från Sahlgrenska Akademien visade dock att viktning blev densamma om patienterna i stället rekommenderades att utesluta mellanmål och bara äta tre huvudmål: frukost, lunch och middag. I studien ingick 140 män och kvinnor med fetma som randomiserades till tre huvudmål eller tre huvudmål + tre mellanmål under ett års behandling hos dietist.

Två delstudier i avhandlingen visade också att personer med fetma åt fler mel-

lanmål än normalbefolkningen och att kvinnor åt fler mellanmål än män. Kvinnor med kraftig fetma åt sina mellanmål framför allt under eftermiddag och kväll. Ju fler mellanmål männen och kvinnorna åt, desto högre blev också kaloriintaget. Med ökande antal mellanmål steg också kaloriintaget från söta och energirika livsmedel, vilket framför allt var tydligt hos män och kvinnor med fetma.

Ytterligare en delstudie visade att det är mycket svårt att göra livsstilsförändringar. En grupp patienter med fetma genomgick fyraårig behandling hos dietist. Patienterna fick de vanliga rekommendationerna att promenera mer och minska kaloriintaget genom att äta mindre fett och mer fiber. Efter fyra år var det bara 6 procent som rapporterade livsstilsförändringar enligt rekommendationerna, men de hade åstadkommit den bästa viktning. Eftersom det är mycket svårt för patienter att ändra sina matvanor ska vi inte göra det svårare ge-



Foto: IBL Bildbyrå

Ju fler mellanmål, desto högre kaloriintag från energirika och söta livsmedel.

nom att ge dåliga råd som inte är vetenskapligt underbyggda.

Alltså ska vi inte slentrianmässigt rekommendera mellanmål i tron att det underlättar att gå ner i vikt. Således bör rekommendationer om antal

mellanmål individualiseras i fetmabehandlingen, för att hjälpa patienten att hitta den lättaste vägen till viktning.

Heléne Bertéus Forslund

dietist, med dr, avdelningen för metabolism och kardiovaskulär forskning, Göteborgs universitet

Avhandling. Bertéus Forslund H. Meal patterns and obesity – does snacking play a role? Sahlgrenska Akademien, Göteborgs universitet; 2006.

HPV-vaccination ger långvarigt och brett cancerskydd

Humant papillomvirus (HPV) är etablerat som orsak till ett flertal cancerformer, i synnerhet livmoderhalscancer och övriga anogenitala cancrar. Förebyggande vacciner mot HPV baserade på tomma viruspartiklar utan viralt DNA (viruslika partiklar) har tagits fram av två olika tillverkare. Bägge vaccinen har visat sig ha gynnsamma biverkningsprofiler och ge mycket högt skydd mot infektion.

Harper och medarbetare rapporterar nu en uppföljning i upp till 4,5 år av en prövning av ett vaccin mot de två viktigaste onkogen HPV-typerna (HPV 16 och 18), som står för ca 70 procent av all livmoderhalscancer. Prövningen riktade sig till kvinnor i åldern 15–25 år som haft högst sex partner under livet och var negativa för serumantikroppar mot HPV 16 eller 18 samt för DNA för samtliga 14 onkogen HPV-typer i borstprov från cervix. Av 4 939 frivilliga enrullades 1 113, varav 776 genomgick vaccination med alla tre doserna och inkluderades i långtidsuppföljningsstudien. Uppföljning i upp till 27 månader av de 721 kvinnor som till fullo följde protokollet har tidigare rapporterats ge mycket högt skydd.

Efter 4,5 år fann man fortfarande ett nästan fullständigt skydd, endast ett fall av HPV 16 i vaccinationsgruppen (97 procent skydd mot HPV 16/18, konfidenstervall: 81,0–99,9), och antikroppsnivåerna hade inte sjunkit mät-

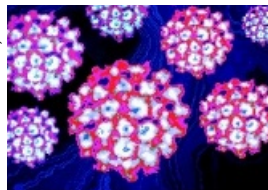


Foto: Science Photo Library

Humant papillomvirus är en etablerad orsak till livmoderhalscancer.

bart under tiden 18–53 månader efter vaccination. Skyddet mot avvikande cytologi var lika bra: 96 procent mot HPV 16/18-relaterade cytologiska avvikelser och 40 procent minskning av alla cytologiska avvikelser oavsett HPV-typ. En ny och mycket lovande observation var att man även fått ett 94-procentigt skydd mot HPV 45 och ett 54-procentigt skydd mot HPV 31. HPV 45 och 31 är nära släkt med HPV 18 och 16 och står vardera för ytterligare ca 4–5 procent av livmoderhalscancerarna.

Artikeln ger således hopp om att förebyggande HPV-vaccinationer kan komma att ge ett både långvarigt och bredare skydd mot HPV-orsakad sjukdom än vad som tidigare förväntats.

Joakim Dillner

professor, medicinsk mikrobiologi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Harper DM, et al; HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006;367(9518):1247-55.

Färre onödiga dödsfall på sjukhus i USA

Ett omfattande och mycket uppmärksammat amerikanskt initiativ för att minska antalet onödiga dödsfall på sjukhus med 100 000 under den 18-månadersperiod som slutade den 30 juni 2006 blev en rejäl framgång. Det meddelar initiativtagaren US Institute for Healthcare Improvement. Kampanjen, som går under namnet »100 000 Lives Campaign«, bygger på sex programpunkter med riktlinjer som bl a omfattar patienthygien, medicinbiverkningar, rutiner kring sårinfektioner efter kirurgiska ingrepp och handläggning av patienter med hjärtinfarkt och lunginflammation.

Runt 100 sjukhus har implementerat programpunkterna, och dessa sjukhus har sedan fungerat som ett slags »mentorer« för ytterligare sjukhus som löpande anslutit sig till kampanjen och använt sig av en eller fler programpunkter. När kampanjen avslutades omfattade den

över 3 100 sjukhus i USA. De medverkande sjukhusen stod för 74 procent av alla sjukhussängar i landet. Antalet onödiga dödsfall som man genom kampanjen lyckats undvika har beräknats genom att mortalitetssiffror från perioden före hösten 2004 har jämförts med mortalitetssiffror under kampanjen justerat för antal patienter som legat på sjukhus.

Totalt beräknar ansvariga att kampanjen resulterat i att 122 342 onödiga dödsfall vid sjukhus i USA undvikits, uppger US Institute for Healthcare Improvement, som också konstaterar att målet med kampanjen överträffades med god marginal.

Anders Hansen

AT-läkare, Stockholm
anders.hansen@sciencecap.se

BMJ. 2006;332:1468.

Se också Läkartidningen 26–27/2006, sidan 2020.

Ökad suicidrisk för utsläppta fångar

Interner som frigges från fängelse löper ökad risk att ta sitt liv under året som följer efter frigivningen. Detta enligt en studie från Storbritannien som presenteras i *Lancet*. Forskarna har tittat på samtliga fall av självmord i England och Wales under perioden 2000–2002 och fann närmare 400 fall bland personer som släpptes ut från fängelse inom ett år före självmordet.

Siffran motsvarar 156 av 100 000 individer, vilket är åtta gånger högre än i den sammantagna befolkningen. Risken för självmord bland nyligen frigivna interner var ökad inom alla åldersgrupper. Drygt en femtedel, 21 procent, av självmorden skedde under de första 28 dagarna efter det att internen blivit frisläppt.

Forskarna konstaterar att intagna på fängelser löper kraftigt ökad suicidrisk i samband med frigivningen och att risken är särskilt hög veckorna direkt efter det att de släpps ut. Forskarna rekommenderar fängelser, sociala myndigheter och hälsomyndigheter att samarbeta och ta krafttag för att stötta dessa individer.

Anders Hansen

AT-läkare, Stockholm
anders.hansen@sciencecap.se

Lancet. 2006;368:119-23.

Högre propprisk hos män

Män löper ökad risk att drabbas av tromboembolism efter att ha avslutat anti-koagulantibehandling jämfört med kvinnor. Det visar en studie från Australien. Forskarna har slagit samman data från 15 olika studier där man av olika anledningar avbrutit behandling hos patienter som fått antikoagulantia i minst en månads tid. Sammantaget ingick drygt 5 000 patienter i de 15 studierna.

Resultaten visar att risken för män att drabbas av tromboembolism var 50 procent högre än kvinnornas risk. Forskarna betonar att resultaten behöver verifieras ytterligare i fler studier men poängterar också att skillnaden i risk mellan könen är så pass stor att behandlande läkare bör väga in den när det beslutas om antikoagulantibehandling.

Anders Hansen

AT-läkare, Stockholm
anders.hansen@sciencecap.se

Lancet 2006;368:371-8.

Genterapi botar ännu en medfödd immunbristsjukdom

I aprilnumret av *Nature Medicine* beskrivs två unga män med X-kromosombunden kronisk granulomatös sjukdom (X-CGD) med livshotande infektioner som behandlats med genterapi. Efter genterapin läkte bägges svåra infektioner.

X-CGD orsakas av en mutation i den gen som kodar för gp91^{phox}. Mutationen leder till defekt superoxidproduktion och hämmad avdödning av fagocyterade bakterier genom att antimikrobiella enzymer inte aktiveras. Då myeloida celler med normal funktion i gp91^{phox} inte har en överlevnadsfördel framför defekta celler gavs patienterna cytotatika, som vid konventionell blodstamcellstransplantation, med förhoppningen att få en stabil myelopoies dominerad av de gentransfererade cellerna.

Andelen gentransfererade myeloida celler var emellertid låg, men 4–6 månader efter infusion av de genförändrade

cellerna ökade andelen oväntat till 60–70 procent av antalet granulocyter. Detta visade sig bero på att vid den slumpmässiga integrationen av genmaterialet hade en aktivering skett av tre gener som är viktiga för myelopoiesen och som gav en fördel för de gentransfererade cellerna.

Gruppen har också behandlat en pojke med X-CGD och svåra infektioner [opublicerad]. Även denna patient läkte sina svåra infektioner, trots att andelen gentransfererade celler var mycket låg (0,5 procent), och någon insertion i eller i närheten av gener som aktiverar myelopoiesen har inte skett.

Resultaten visar att genterapin har stora potentiella möjligheter men framför allt att det är mycket långt kvar till dess att den är en säker behandling som kan ersätta stamcellstransplantation eller enzymterapi vid vissa hereditära sjukdomar.

Dagens virusvektorer innebär slump-

mässig integration av den transfererade genen. Detta kan betyda aktivering av gener som leder till okontrollerad cellproliferation. Av tio barn med X-kromosombunden svår kombinerad immundefekt som behandlades med genterapi i Paris vid Hôpital Necker-Enfants Malades har tre utvecklat lymfatisk malignitet.

I den aktuella rapporten ledde i stället den slumpmässiga integrationen till aktivering av myelopoiesen, där tursamt nog de genkorrigerade cellernas tillväxt fortfarande styrdes normalt, och därför förblev det totala antalet neutrofila granulocyter i perifert blod normalt.

Anders Fasth

professor, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

Ott MG, et al. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EV11, PRDM16 or SETBP1. *Nat Med.* 2006;12:401-9.

MRT otillräcklig för diagnostik av multipel skleros vid debutsymtom

BMJ Multipel skleros (MS) är en kronisk, inflammatorisk, autoimmun, demyeliniserande sjukdom i centrala nervsystemet, där demyeliniseringsprocessen också medför astroglios och axonskador. I 85 procent av fallen debuterar MS med fokala neurologiska symtom, t ex synnervsinflammation, dubbelseende, balansbesvär eller motoriska symtom som går över inom 1–3 månader. Debutåldern är i regel mellan 18 och 50 år.

För klinisk MS krävs enligt Poser-kriterierna två skov spritt i tid och rum [*Neurology.* 2003;61:602-11]. Enligt två långtidsstudier med en observationstid på minst tio år fick 37 procent av 388 patienter med synnervsinflammation klinisk MS [*Arch Ophthalmol.* 2003;121:944-9], och 68 procent av 71 patienter fick diagnosen efter debut av antingen synnervsinflammation, hjärnstamssymtom eller ryggmärgssymtom [*N Engl J Med.* 2002;346:158-64].

Med MRT kan man påvisa T2-lesioner som givit fokala symtom men också T2-lesioner som inte varit symtomgivande supra- eller infratentoriellt efter isolerat skov [*Brain.* 1997;120:2059-69]. I McDonald-kriterierna har man integrerat

MRT-fynd med kliniska och andra parakliniska diagnostiska metoder för diagnos efter ett skov [*Ann Neurol.* 2001;50:121-7].

Men hur tillförlitliga är olika MRT-fynd vid isolerat skov för klinisk MS enligt Poser-kriterierna? Om detta finns att läsa i *BMJ*, där en systematisk översikt redovisas. 29 studier (18 kohortstudier, 11 studier av annan design) inkluderades, för vilka frågeställningen kunde besvaras med antingen ett sant eller falskt påstående. Antalet patienter varierade från 15 till 1 500 (median 70).

Medelobservationstiden var i tolv studier >36 månader; i två av dessa följdes patienterna mer än tio år [2, 3]. Mycket stor variation redovisas för de tolv långtidsstudierna: från att T2-lesioner var en relativt god prediktor för klinisk MS till motsatsen. Den positiva sannolikhetskvoten (likelihood ratio, LR+) (proportionen sant positiva/proportionen falskt positiva) varierade nämligen från 1,1 till 8,7 (högsta värdet är bäst).

Normal MRT utesluter inte att patienten senare får MS-diagnos. Den negativa sannolikhetskvoten (LR-) (proportionen sant negativa/proportionen falskt negativa) varierade här från 0 till 0,9

(lågsta värde är bäst). För studierna redovisade enligt McDonald-kriterierna vid tre månader varierade LR+ från 2,7 till 8,7 jämfört med 4,8 till 5 vid tolv månader, medan LR- varierade från 0,2 till 0,5 vid tre månader och från 0,1 till 0,3 vid tolv månader.

Författarna konkluderar att MRT har begränsat värde för att bekräfta eller utesluta diagnosen MS efter ett skov.

Undertecknad instämmer i författarnas åsikt att T2-lesioner är ospecifika men håller inte med om att man inte ska använda sig av McDonald-kriterierna för MS-diagnos. Att invänta ett nytt skov för klinisk MS-diagnos kan innebära år utan diagnos fastän demyeliniseringen redan vid första skovet kan vara spridd i CNS. Särskilt viktigt tycker jag att det är att det görs upprepade MRT-undersökningar med och utan gadoliniumkontrast under de första åren för att eventuellt påvisa nya lesioner för bedömning av prognosen.

Sven-Erik Eriksson

överläkare, neurologmottagningen, medicinska kliniken, Lasarettet, Falun

Whiting P, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of multiple sclerosis: systematic review. *BMJ.* 2006;332:875-84.